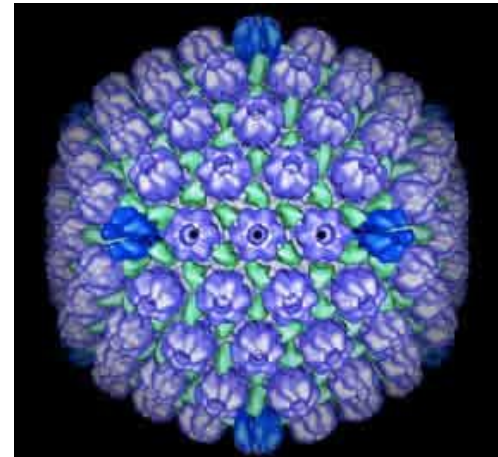
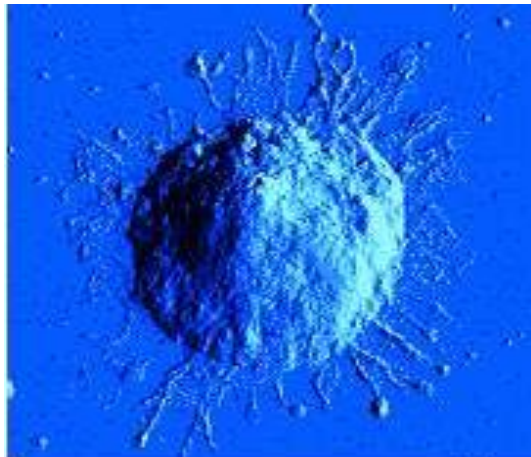


Герпесвирусные инфекции: проблемы диагностики и лечения

Профессор В.А. Петров

Герпес-вирусы (ГВ) широко распространены в человеческой популяции.

Они **пантропны**, способны вызывать **латентную, острую и хроническую** формы инфекции



Актуальность проблемы

- В России и странах СНГ порядка **22 миллионов** человек **страдают** от герпес-вирусов
- В РФ **учет** герпетической инфекции (ГИ), вызываемой вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов **не ведется**
- Исключение составляет генитальный герпес (ГГ), учет которого приводится в форме №9 «Сведения о заболеваниях и чесотке» ФЦГСН, представляемые кож-вен. диспансерами

Актуальность проблемы

- Из других ГИ регистрируются ветряная оспа, инфекционный мононуклеоз и цитомегаловирусная инфекция

В форме №2 ФГСН «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» на основании отчетов санитарно-эпидемиологической службы

Актуальность проблемы

- **65-90%** взрослого и детского населения Земли **инфицировано ВПГ**
- **Смертность** от ВПГ (данные ВОЗ) занимает **2 место** после гриппа
- Ежегодно на территории России **инфицируется** около **20 млн** человек
- **15%** населения (**370000 человек**) имеет поражение кожи и слизистых

Актуальность проблемы

- 6-10% (230 000 человек) взрослого населения имеет генитальный герпес
- 23 000 человек имеют ежегодно заболевания нервной системы, при этом в 14-30% случаев сохраняются длительные остаточные явления с летальностью 5-70% в зависимости от формы поражения ЦНС

Актуальность проблемы

- Доказана роль ВПГ-2 (в ассоциации с папилломовирусами, ЦМВ, хламидиями, микоплазмами) в развитии неопластических процессов (рак шейки матки, предстательной железы);
- ВПГ-2 как кофактор канцерогенеза, индуктор дисплазии

Актуальность проблемы

- Индуцирование процессов атеросклероза (ВПГ в ассоциации с ЦМВ)
- Неблагоприятное влияние на течение беременности и родов, вызывают патологию плода и новорожденных
- Активируют геном ВИЧ, являясь кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции и СПИДа

Актуальность проблемы

- Поражают эритроциты, тромбоциты, лейкоциты и макрофаги, способны длительно персистировать в организме, формируя нестерильный иммунитет
- Способствуют развитию иммунодефицитного состояния, обусловленного недостаточностью различных звеньев иммунной системы

Актуальность проблемы

- 540 беременных женщин (Исаков В.А. и др., 2003г.) имели латентную форму ГИ
- В 60-65% ГИ является причиной патологии роговицы глаза (ВПГ – 89,6% и ЦМВ – 10,4%)
- Генитальный герпес занимает 3-е место среди ИППП (ВОЗ), в России число больных ГГ составляет 0,5% населения и 3 – 15% больных с заболеваниями кожи и мочеполовых органов

Актуальность проблемы

- ГГ диагностируется вирусологически у 1,0-1,5% беременных женщин;
- Интранатально инфицируется 0,003-0,05% всех живорожденных детей, при этом пузырьковые поражения кожи встречаются только у трети больных ГГ

Семейство Herpesviridae

Подсемейство	тип, абб.	Встреча- емость антител в популяции, %	Преимуществен- ная тропность
I. Alphaherpesvirinae:			
Вирус простого герпеса Генитальный герпес	HSV-I HSV- II (ВЧГ-I.II)	70-100	Лабиальный, офтальмо, генитальный энцефалиты
Вирус ветряной оспы	HZV (ВЧГ-3)		кожа
Опоясывающего лишая			

Семейство Herpesviridae

Подсемейство	тип, абб.	Встреча- емость антител в популяции, %	Преимуществен- ная тропность
II. Bethaherpesvirinae:			
Цитомегаловирус	CMV (ВЧГ-5)	60	висцеральная
В-лимфотропный вирус	ВЧГ-6,7		В-лимфоциты

Семейство Herpesviridae

Подсемейство	тип, абб.	Встреча- емость антител в популяции, %	Преимуществен- ная тропность
III. Gammaherpesvirinae:			
Вирус Эпштейн- Барр Вирус саркомы Капоши	EBV (ВЧГ-4) ВГЧ-8	95	Т- лимфоциты Лимфопроли- феративные заболевания

Классификация простого герпеса

Общепринятой клинической классификации ГИ
в настоящее время нет

По МКБ-10

шифруется

от B00. – B00.0. – B00.1 до B00.8;

A60. A60.0 A60.1 A60.9

Классификация герпетической инфекции – HSV I,II (ВЧГ – 1,2)

По механизму заражения	• Приобретенная первичная рецидивирующая • Врожденная (внутриутробная)
По форме течения процесса инфекционного процесса	• Латентная • Локализованная • Распространенная • Генерализованная
По локализации поражений	Кожа:простой герпес,герпетиформная экзема,язвенно-некротический герпес Слизистые оболочки полости рта и ротоглотки: стоматит,гингивит,фарингит,тонзиллит Верхние дыхательные пути: ОРЗ Глаза:кератит,кератоконъюнктивит, ирит,иридоциклит Урогенитальные органы: уретрит,цистит,вульвовагинит Нервная система: менингит,энцефалит,менингоэнцефалит Внутренние органы: эзофагит,пневмония,гепатит,
По тяжести течения заболевания	• Легкая • Среднетяжелая • Тяжелая

Клиническая классификация ПГ

(Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991)

1. В зависимости от продолжительности присутствия вируса в организме
 - 1.1. Непродолжительная циркуляция ВПГ:
 - а) острая форма;
 - б) иннаппарантная (бессимптомная) форма
 - 1.2. Длительная персистенция ВПГ
 - а) латентная
 - б) хроническая
 - в) медленная

Клиническая классификация ПГ

(Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991)

2. С учетом механизма заражения

2.1. Врожденная

2.2. Приобретенная:

а) первичная;

б) вторичная (рецидивирующая)

3. С учетом распространенности процесса:

а) локализованные;

б) распространенные;

в) генерализованные

Клиническая классификация ПГ

(Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991)

4.1 Типичные формы:

- а) поражения слизистых оболочек ЖКТ
- б) поражения глаз
- в) поражения кожи
- г) генитальный герпес
- д) поражения нервной системы
- е) генерализованный ПГ (пневмония, гепатит, эзофагит, сепсис)

Клиническая классификация ПГ

(Исаков В.А., Ермоленко Д.К., 1991)

4.2. Атипичные формы:

- а) отечная;
- б) зостериформная;
- в) герпетическая экзема Капоши (варицеллеформный пустулез Капоши);
- г) язвенно-некротическая;
- д) геморрагическая;
- е) геморрагически-некротическая.

Высыпания простого герпеса



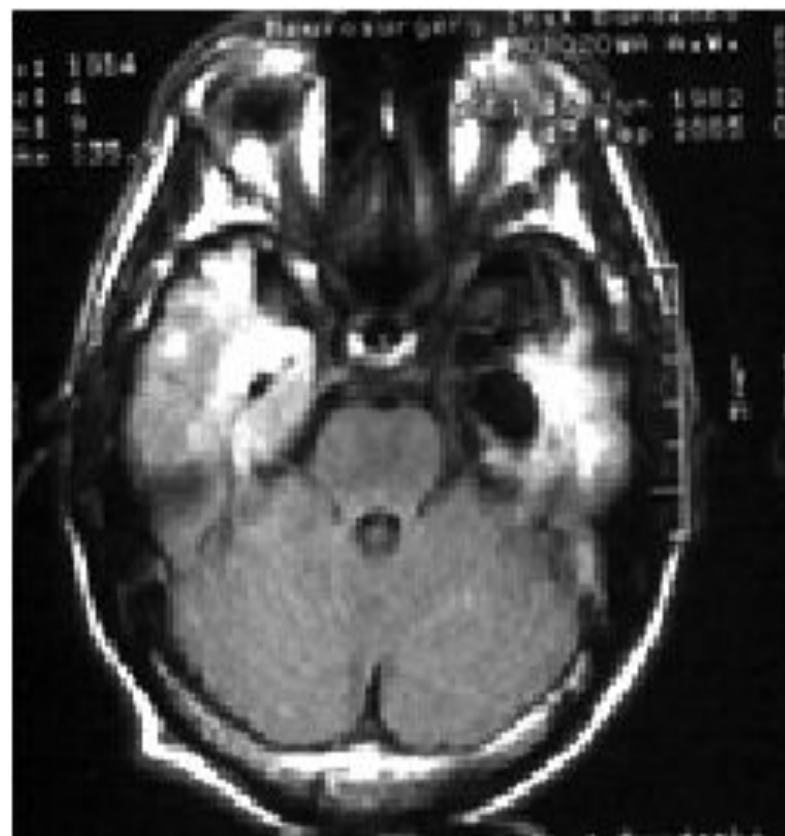
Простой герпес (везикулярное высыпание на губах)



Простой герпес (экзема Капоши)



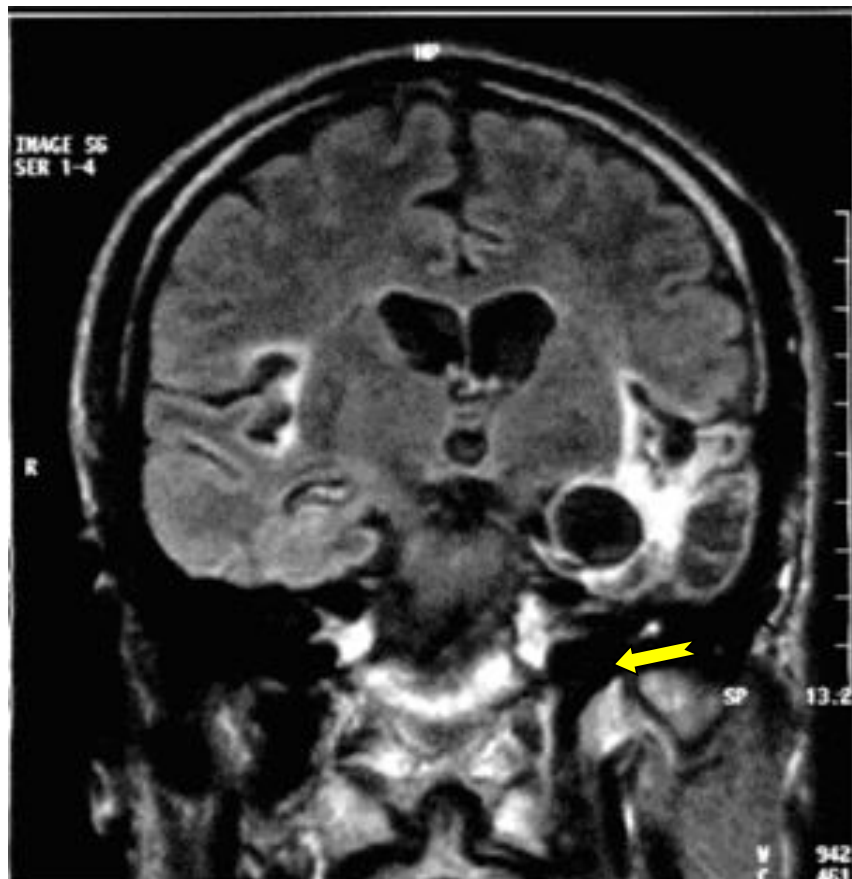
Магнитно-резонансная томография пациентов с ГЭ



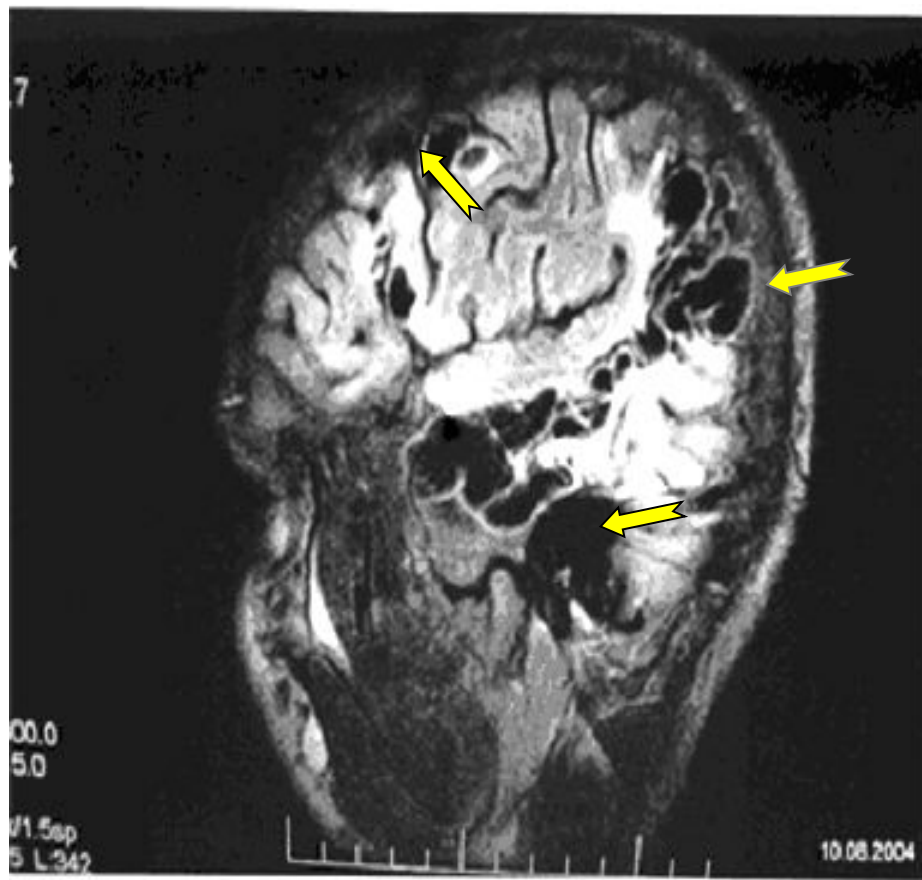
**Поражение височной доли
при МРТ исследовании
у пациента с ГЭ**

**Двухстороннее поражение
височных долей при МРТ
исследовании у пациента с ГЭ**

Кистообразование в периоде реконвалесценции ГЭ



Локальная киста в височной доле



Множественные кисты

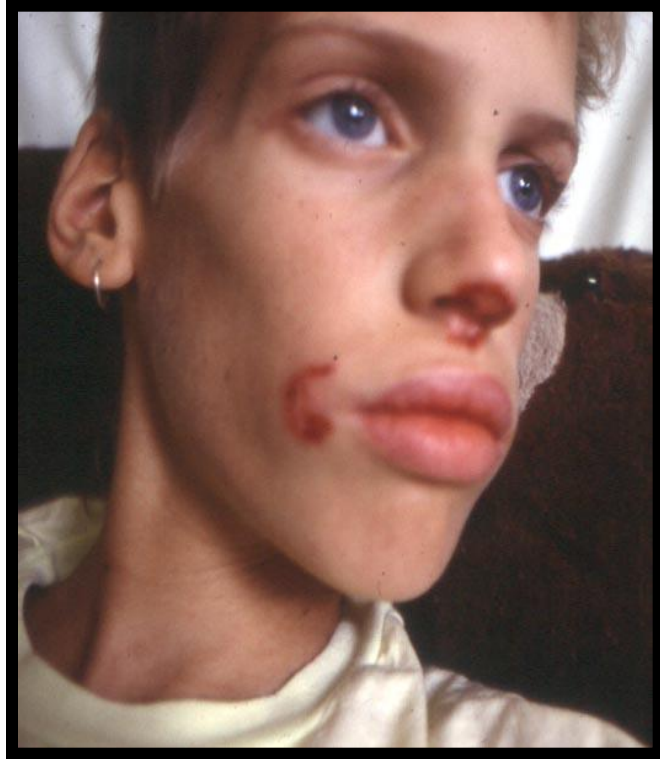
Herpes Zoster



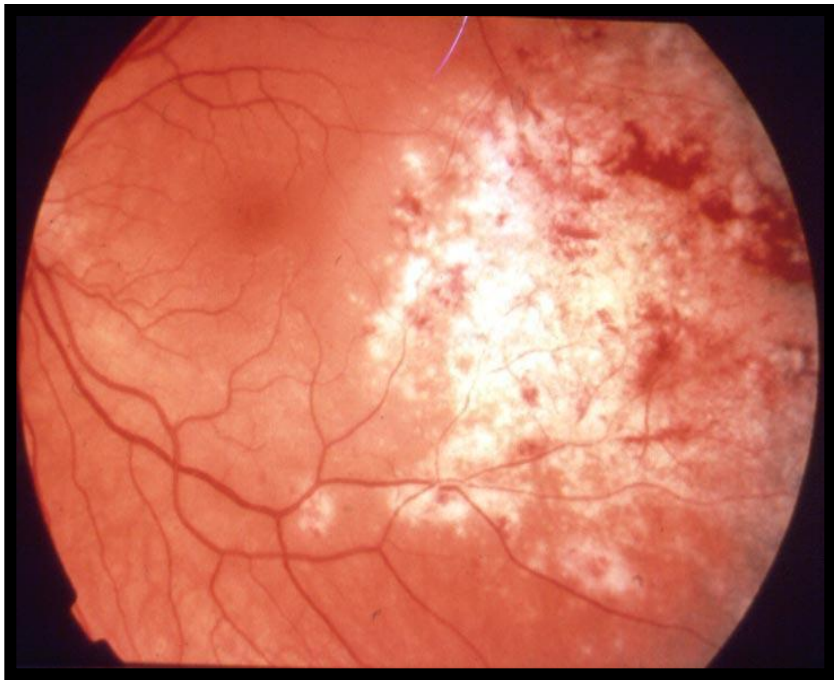
Herpes Zoster



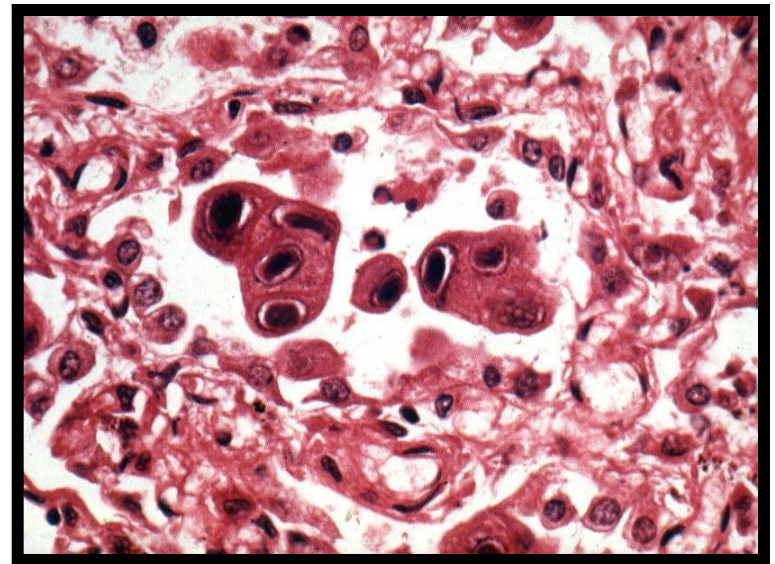
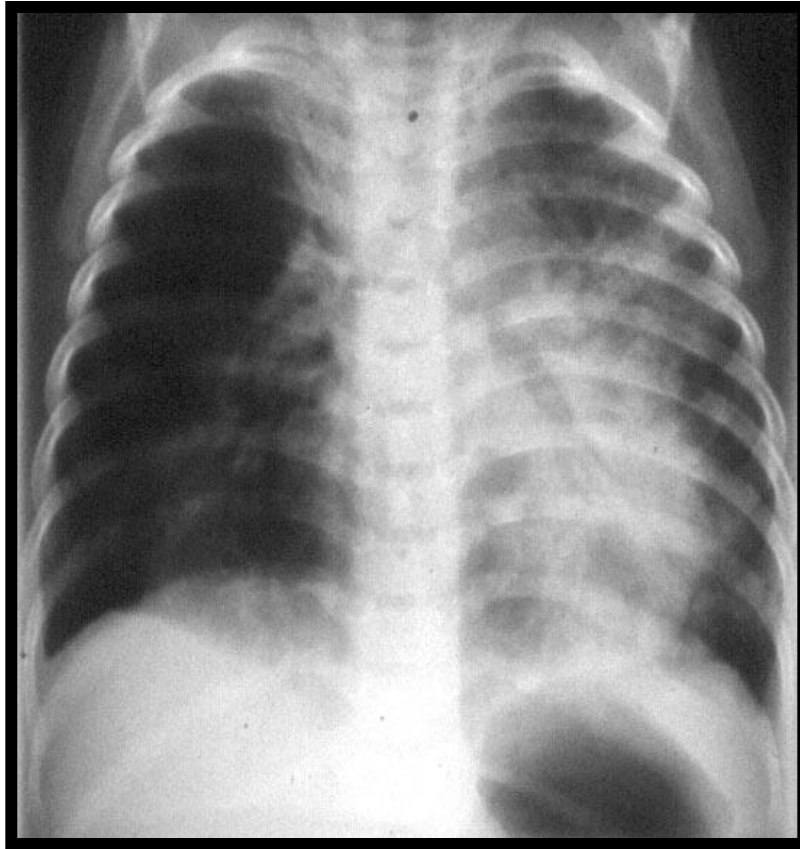
Herpes simplex: Mucocutaneous Lesions



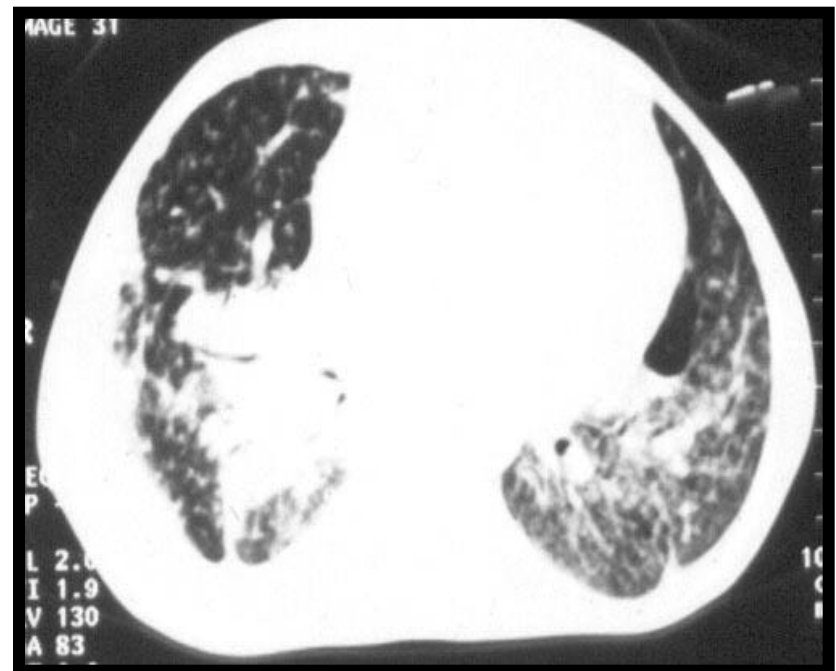
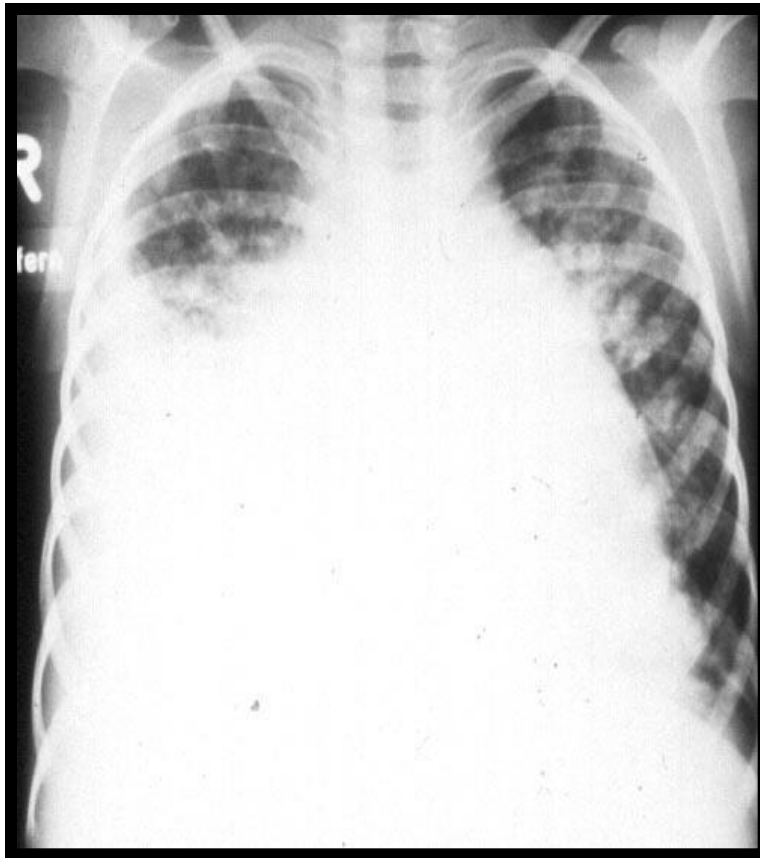
CMV ретинит



CMV пневмония



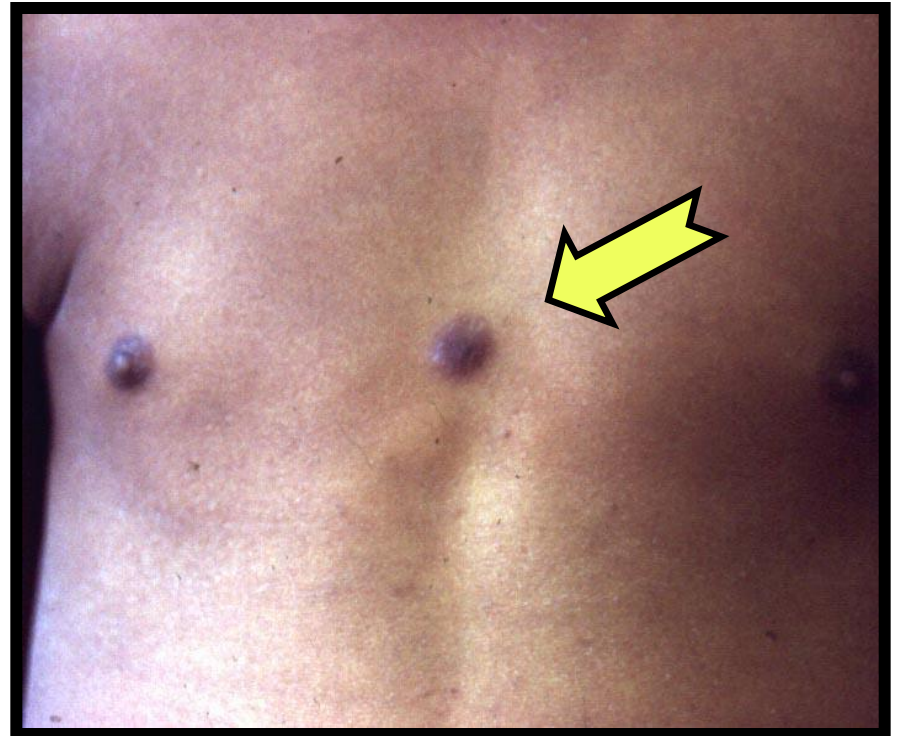
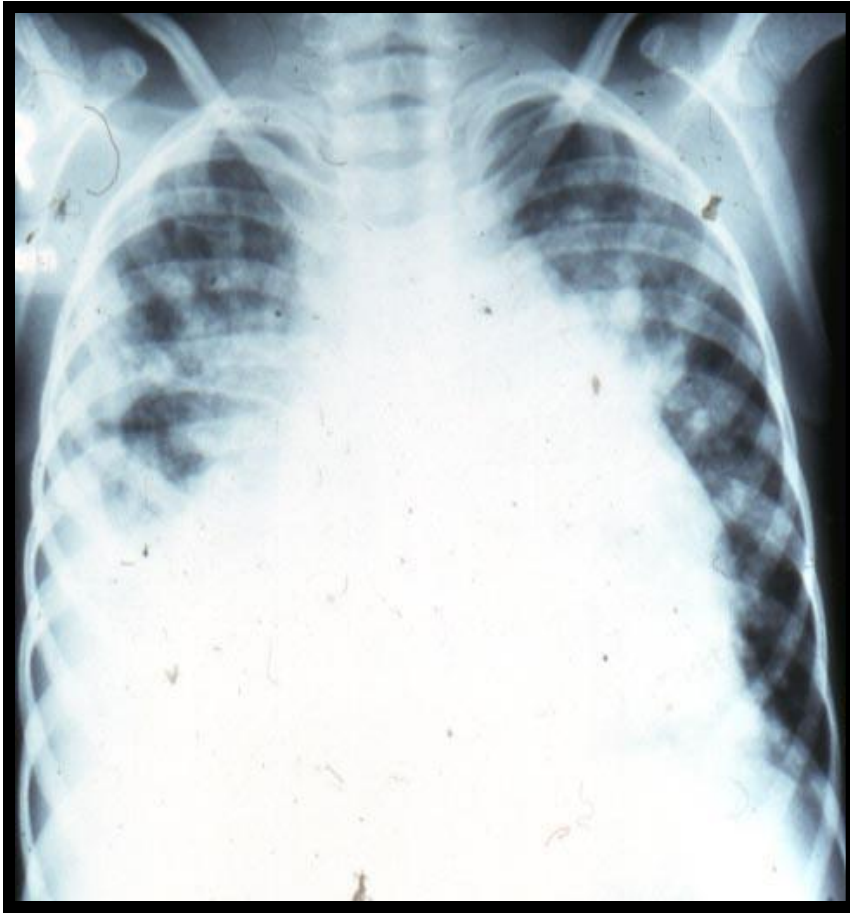
Intracavitary B Cell Lymphoma



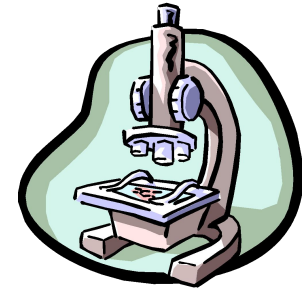
Abdominal B Cell Lymphoma (Relapse)



Kaposi Sarcoma



Диагностика герпетической инфекции



Клинические показатели

Клиническая картина заболевания, в т.ч.

Нейровизуализация головного и спинного мозга

Лабораторные методы

Вирусологические:

Выделение вируса на культуре тканей

Заражение лабораторных животных

Электронная микроскопия

Полимеразно-цепная реакция

Серологические:

Исследование сывороток крови и ЦСЖ

Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций

Цель лабораторной диагностики	Рекомендуемые исследования
Определение этиологии	▪ обнаружение вириона ▪ выявление генома вируса ▪ выявление антигенов вируса
Контроль за течение процесса	▪ обнаружение вириона ▪ выявление генома вируса ▪ выявление антигенов вируса ▪ изучение динамики титров специфических антител

Оценка практической эффективности методов лабораторной диагностики герпесвирусных заболеваний человека

Метод диагностики	Чувствительность метода (%)	Специфичность метода (%)	Требуемое для выполнения время	Практическое применение
Культивирование вируса	80-100	100	2-7 дней	Рекомендуется
Выявление антигенов: Иммунофлюоресц. Иммунопероксид. Иммунофермент.	70-75	90	1-2 часа	Рекомендуется
Обнаружение вирусного генома: ПЦР	95	100	1-2 часа	Рекомендуется
Электронная микроскопия	10-80	?	1-2 часа	Не рекомендуется
Серологические тесты (ИФА)	95-99	99-100	4-6 часов	Не рекомендуется

Интерпретация результатов обследования детей на герпес вирусную инфекцию (Herpes I и II типов)

ПЦР		Антитела IgG		IgM	Клиническая интерпретация
кровь	ликвор	Низко-авидные	Высоко-авидные		
+	+	+	–	+	Острая первичная врожденная и приобретенная
–	+	–	+	–	Хроническая персистирующая
+	+	–	+	+	Реактивация хронической инфекции
–	+	–	+	–	Латентная

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции

(Исаков В.А.,Ермоленко Д.К. 1996)

Этап	Мероприятия
I этап – лечение в острый период болезни (рецидив)	1. Противогерпетические препараты (в/в, перорально, местно). Обязательное увеличение дозы противогерпетических химиопрепаратов (в 2 раза по сравнению с лицами с нормальной иммунной системой) и продолжительность курса лечения и профилактики(недели,месяцы) у лиц с ИДС. 2. Природные антиоксиданты(витамины Е и С), курс 10 – 14 дней. 3. В случае выраженного экссудативного компонента показаны ингибиторы простагландинов(индометацин и др.), курс 10 – 14 дней. 4. Антивирусные (этиотропные) химиопрепараты с различным механизмом действия применяются в сочетании с иммунобиологическими средствами: препараты ИФН или его индукторы(циклоферон), иммуномодуляторы.

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции

(Исаков В.А.,Ермоленко Д.К. 1996)

Этап	Мероприятия
II этап – терапия в стадии ремиссии, после стихания основных клинических проявлений (ранняя реконвалесценция, 8-15-й дни рецидива)	Основная цель – подготовка больного к вакцинотерапии 1. Иммуномодуляторы 2. Адаптогены растительного происхождения 3. При выраженной иммуносупрессии – гормоны тимуса коротким курсом

Принципы этапного лечения и профилактики герпетической инфекции

Этап	Мероприятия
III этап – специфическая профилактика рецидивов герпетической инфекции с использованием вакцин	Цель вакцинации – активация клеточного иммунитета, его иммунокоррекция и специфическая десенсибилизация организма. Этот этап наступает после достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии.
IV этап – Диспансерное наблюдение и реабилитация больных герпетической инфекцией	

Преимущества комплексной терапии ГИ

1. Сочетание противогерпетических химиопрепаратов и иммунобиологических средств обеспечивает аддитивный или синергидный эффект;
2. Снижение дозы химиопрепарата, и, следовательно, вероятности развития побочных (токсических) эффектов на организм больного

Преимущества комплексной терапии ГИ

3. Снижение вероятности возникновения устойчивых штаммов ГВ к данному препарату
4. Достижение иммуномодулирующего эффекта
5. Сокращение продолжительности острого периода болезни и сроков лечения

Критерии оценки эффективности лечения

- Уменьшение времени везикуляции
- Уменьшение времени эпителизации
- Уменьшение площади поражения
- Уменьшение общеинтоксикационного синдрома
- Увеличение продолжительности ремиссии в 1,5-2 раза и более
- Уменьшение частоты осложнений

Средства терапии и профилактики герпетической инфекции

І.Противовирусные препараты

А. Аномальные нуклеотиды	Б. Специфические ингибиторы
Ацикловир (виролекс, зовиракс)	Бонафтон Риодоксол Флореналь
Валацикловир (валтрекс)	Оксолин Алпиразин Флакозид
Фамцикловир (пенцикловир)	Тромантодин Дезоксирибонуклеаза
Ганцикловир,видарабин, цитарабин	Полирем Теброфен Пандавир
Рибавирин, идоксиуридин	Хелепин
Трифтортимидин, фоскарнет	Эпиген

Средства терапии и профилактики герпетической инфекции

II. Средства иммунозаместительной и интерферонозаместительной терапии

А. Специфические гамма- и иммуноглобулины

Человеческий иммуноглобулин
Цитотек
Интраглобулин
Пентаглобулин
Везикбулин
Неоцитатек

Б. Интерфероны и их индукторы

Человеческий лейкоцитарный интерферон
Амиксин
Имудон
Циклоферон
Лейкинферон
Камедон
Инtron А
Роферон А, Риальдерон
Веллферон
Кагоцел, Витакедин-М
Реаферон, Лейкинферон, Виферон

III. Герпетические вакцины

Живые; инактивированные («Витагерпавак»); рекомбинантные

Рекомендуемые дозы и режим приема Зовиракса и Валтрекса для лечения герпесвирусных инфекций

Препарат	Суточные дозы и режим приема оральных форм зовиракса и валтрекса для лечения	
	ВЧГ – I . II	ВЧГ- III
Зовиракс	1 г. за 5 приемов 5-10 дней	4 г. за 5 приемов 7-10 дней
Валтрекс	1 г. за 2 приема 5-10 дней	3 г. за 3 приема 7-10 дней

Рекомендуемые дозы и режим приема Зовиракса и Валтрекса для профилактики герпесвирусных инфекций

Препарат	Суточные дозы и режим приема оральных форм зовиракса и валтрекса для профилактики		
	ВЧГ – I . II	ВЧГ- III	ВЧГ- V
Зовиракс	800 мг. за 2 приема	4 г. за 5 приемов	3.2 г. за 4 приема не менее 90 дней
Валтрекс	500 мг. за 1 прием	3 г. за 3 приема	8 г. за 4 приема не менее 40 дней

Применяемые в клинической практике иммуномодуляторы

Препарат	Описываемый иммуномодулирующий эффект
Дибазол	Продукция интерферона, стимуляция Т-лимфоцитов
Диутифон	Продукция «дирижера» иммунного ответа-интерлейкина-2
Инозимплекс	Иммуномодуляция Т-лимфоцитов
Левамизол	Иммуномодуляция Т- и В-лимфоцитов и фагоцитов
Метилурацил Пентоксил Пирогенал	Стимуляция лейкопоэза, продукция антител, активности фагоцитоза
Нуклеонат натрия	Стимуляция лейкопоэза, продукции антител, активности фагоцитоза
Миелопид	Иммуномодуляция В-системы лимфоцитов
Продигиозан	Стимуляция интерферогенеза, антителогенеза и фагоцитоза
Спленин	Иммуномодуляция В-системы лимфоцитов
Т-активин Тималин Тимоген Тимозин Тимоптин	Иммуномодуляция Т-системы лимфоцитов

NB!

Сегодня врач может выбрать
противогерпетический препарат, в то же время
следует помнить о недостатках, присущих всей
группе ациклических нуклеозидов:

**препараты подавляют только активную
репликацию герпесвирусов.**

Разовое (курсовое) использование препарата
не предотвращает развития рецидивов,
инфицирования новым типом герпесвирусов,
не влияет на показатели иммунитета

Перспективы терапии ГИ

- *Первый подход* –
нацелен на улучшение нуклеотидной
структуры препаратов для достижения
более высокой биосвоемости,
внутриклеточной фармакокинетики или
противовирусной активности

Перспективы терапии ГИ

- Второй подход –
создание новых химических структур,
обладающих различными механизмами
действия с целью усовершенствования
их *in vitro* противогерпетической
активности

Перспективы терапии ГТ

- Ведутся работы по применению *п-докозанола* при ВПГ, а *сидофовира* – при ВПГ и ЦМВ-инфекциях.
- Опубликованы сообщения об **ингибиторах хеликаз и праймаз-**первых ненуклеозидных антивирусных соединениях, ингибирующих репродукцию вирусов герпеса

Перспективы терапии ГИ

Препарат ВАУ57-1293

использовали при лечении экспериментального ГГ у морских свинок. Эффективность значительно выше, чем ВАЦ; быстрее проходили клинические симптомы ГГ, продолжительнее был период ремиссии

Перспективы терапии ГИ

Препарат BILS 179 BS;

ИД50 была в 5-50 раз ниже, чем у АЦ и ВАЦ, и в 10-50 раз ниже, чем у ФЦВ

Индекс селективности в 8 раз выше, чем у АЦ и ВАЦ, и в 10 раз выше, чем у ФЦВ

Перспективы терапии ГИ

Ингибиторы межбелкового взаимодействия ЦМВЧ - новая группа низкомолекулярных соединений (молекулы) – AL5, AL9, AL12, AL18 и AL21 блокируют взаимодействие между вспомогательной субъединицей ДНК-полимеразы и каталитической субъединицей, приводя к подавлению синтеза ДНК ЦМВ. Низкотоксичны

Лечение рецидивирующего ГГ

- 1. Эпизодическое лечение обострений:**
Ацикловир (АЦ) 200 мг 5 раз в день 5-10 дней. При тяжелом процессе и у лиц с ИД дозу увеличивают вдвое
- 2. Длительная непрерывная супрессивная терапия (6-12 мес.и более).** После купирования острых явлений РГГ назначают АЦ по 400 мг 2 раза или 200 мг 4 раза в теч нескольких месяцев. Рекомендуется при 6 и более рецидивов в год

Терапия рецидивирующего ГГ

Валацикловир по 500 мг 2 раза в день

Продолжительность супрессивной
терапии не определена

Показано, что АЦ эффективен и хорошо
переносится при супрессивной терапии,
продолжающейся в течение 5 лет

Интерфероны

Реаферон – генноинженерный альфа-2
ИНФ вводится в дозе 1 млн МЕ
в/м 7-10 дней

Виферон – рекомбинантный интерферон
альфа-2, содержащий витамин Е,
аскорбиновую кислоту, основу

Побочные эффекты парентеральной интерферонотерапии

- Гриппоподобный синдром
 - Сахарный диабет
- Заболевания щитовидной железы
 - Синдром депрессии
- Аутоиммунный синдром: ревматоидный артрит, волчаночный синдром, тромбоцитопеническая пурпура
 - Угнетение костно-мозгового кроветворения
- Гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения
 - Ишемический колит, мелена
 - Сепсис
 - Отслоение сетчатки
 - Ухудшение слуха
 - Импотенция

Встречаемость синдромов до 1,5%,
большинство носят обратимый характер

Индукторы интерферонов

(Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005)

химическая природа	коммерческое название
Синтетические соединения	
Низкомолекулярные (ароматические углеводороды) • флюореноны • акриданоны	Амиксин Циклоферон
Полимеры (дсРНК) • поли (И) поли (Ц) • поли (А) поли (У)	Амплиген Полудан

Индукторы интерферонов

(Ершов Ф.И., Киселев О.И., 2005)

химическая природа	коммерческое название
Природные соединения	
Низкомолекулярные полифенолы (производные госсипола) Высокомолекулярные полифенолы	Мегасин Кагоцел, саврац
Двуспиральные РНК	Ларифан, ридостин

Преимущества индукторов ИНФ (1)

- При введении ИИ образуется эндогенный ИНФ, не обладающий антигенностью
- Нет побочных эффектов, типичных для кумуляции рекомбинантного ИНФ
- Синтез индуцированного ИНФ сбалансирован и подвергается контрольно-регуляторным механизмам

Преимущества индукторов ИНФ (2)

- -Однократное введение ИИ обеспечивает относительно длительную циркуляцию эндогенного ИНФ на терапевтическом уровне;
- -Сочетается с различными противовирусными средствами, обеспечивая синергидный эффект

Циклоферон в терапии ПГ

- Первая схема: ЦФ по 2 таб. 1 раз в день в 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23,26,29 день лечения
- Вторая схема: АВ по 2 таб. (по 0,2 г.) 5 раз в день в течении 8-10 дней
- Третья схема: ЦФ по 2 таб. 1 раз в день в 1,2,4,6,8,11,14,17,20,23,26,29 день и АВ по 1 таб. 5 раз в день в течении 8-10 дней
- Четвертая схема: ЦФ по 2 таб. 1 раз в день в течении 7 дней с месячным перерывом

Циклоферон в терапии ГГ

Схема 1:

тЦФ и тАЦ (таблетированные формы циклоферона и ацикловира)

Схема 2 :

т ЦФ и 5% линимент ЦФ (лЦФ) для местного применения

Гиаферон (суппозитории)

Действующее вещество

- Интерферон рекомбинантный α -2 500 000 МЕ
- Гиалуронат натрия 0,12 мг.

Гиаферон



Показания к применению

По 1-2 свече в сутки в течении 10-14 дней

- Инфекции, вызванные вирусом герпеса
- Урогенитальные инфекции(хламидиозы, уреаплазмозы)
- Кишечные инфекции
- ОРВИ и рецидивирующие хронические заболевания респираторного тракта
- Артриты и артрозы, радикулиты(остеохондрозы)
- Простатиты и воспалительные заболевания женской половой сферы

Лечение больных рецидивирующим герпесом требует дифференцированного подхода в зависимости от клинической стадии заболевания, а также состояния иммунной системы пациента.

Только **комбинированное применение противовирусных средств** с различным механизмом действия и **вакцинацией** снижает или предотвращает вероятность появления резистентных мутантов вирусов герпеса.